



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/20	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/57854 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Oktober 2000 (05.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02381 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. März 2000 (17.03.00) (30) Prioritätsdaten: 199 13 692.0 25. März 1999 (25.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, D-67273 Herxheim (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE]; U1,8, D-68161 Mannheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A, D-68199 Mannheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: MECHANICALLY STABLE PHARMACEUTICAL PRESENTATION FORM CONTAINING LIQUID OR SEMI-SOLID SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES (54) Bezeichnung: MECHANISCH STABILE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN, ENTHALTEND FLÜSSIGE ODER HALBFESTE OBERFLÄCHENAKTIVE SUBSTANZEN (57) Abstract <p>The invention relates to mechanically stable pharmaceutical presentation forms for peroral administration which in addition to one or more active ingredients and at least one thermoplastically mouldable matrix-forming auxiliary contain more than 10 and up to 40 % by weight of a surface-active substance which has an HLB of between 2 and 18 and is liquid at 20 °C or has a dropping point at between 20 and 50 °C.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Verwendung betrifft mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen und mindestens einem thermoplastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20 °C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50 °C aufweist.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend flüssige oder halbfeste oberflächenaktive Substanzen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen und mindestens
10 einem thermoplastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist. Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung solcher
15 Formen gefunden.

Die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach dem Schmelzextrusionsverfahren ist an sich bekannt. So ermöglicht das beispielsweise in der EP-A 240 904 oder der EP-A 240 906
20 beschriebene Verfahren durch gezielte Auswahl bzw. definierte Abmischungen der eingesetzten Hilfsstoffe eine gezielte Steuerung der Eigenschaften der herzustellenden Formulierungen.

Durch Auswahl geeigneter Matrixpolymere lassen sich zum Beispiel
25 Zubereitungen herstellen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freisetzen. Andererseits kann es erwünscht sein, z.B. bei Schmerzmitteln eine rasche Auflösung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen. Sowohl für die Herstellung von schnell freisetzenden wie auch von langsam
30 freisetzenden Zubereitungsformen hat sich das Schmelzextrusionsverfahren als geeignet erwiesen.

Eine Grundvoraussetzung ist allerdings ein ausreichendes Auflösungsvermögens des Wirkstoffs im wässrigen Milieu des Verdauungs-
35 strakts. Die Resorption des Wirkstoffs ist nur dann möglich, wenn dieser gelöst vorliegt, da nur gelöste Wirkstoffe die Darmwand passieren können. Im Falle schwerlöslicher Wirkstoffe kann dies zu ungenügender Resorption und damit verbundener niedriger Bioverfügbarkeit führen.

40 Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe zu verbessern (vgl. R. Voigt; "Pharmazeutische Technologie", Verlag Ullstein Mosby, 7. Auflage, 1993, Seiten 80-85). Insbesondere die Herstellung von Coevaporaten oder
45 sogenannten festen Dispersionen, in denen der Wirkstoff molekulardispers in einer Hilfsstoffmatrix verteilt vorliegt, hat sich häufig als vorteilhaft für die Erhöhung der Bioverfügbarkeit

2

erwiesen. Bei der Auflösung der Arzneiform im Körper kann der Wirkstoff aus solchen festen Dispersion direkt und ohne Aufbringen von Solvatationsenergie molekular freigesetzt werden.

- 5 Einen positiven Einfluß auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs hat die Anwendung von festen Dispersionen aber nur, wenn der Wirkstoff auch schnell resorbierbar ist. Ist der Resorptionsvorgang aber langsam, kommt es zu einer Rekristallisation des schwerlöslichen Wirkstoffs im wäßrigen Milieu des Darmlumens,
- 10 da bei der Auflösung der Arzneiform eine übersättigte Wirkstofflösung entstehen kann. Aus diesem Grund sind auch mit festen Dispersionen häufig nur unbefriedigende Bioverfügbarkeiten zu erzielen.
- 15 Oft scheitert die ausreichende Resorption des Wirkstoffs auch daran, daß der Wirkstoff zu langsam aus der Tablette freigesetzt wird. Die Resorption in die Blutzirkulation findet für den überwiegenden Teil aller Wirkstoffe in den oberen Dünndarm-Abschnitten statt, d.h. relativ kurz nach Passage des Magens.
- 20 Wirkstoffe, die in diesem Bereich des Dünndarms noch nicht ausreichend solubilisiert wurden, können nur noch begrenzt resorbiert werden.

- Zur Erzielung optimaler Resorptionsraten ist es daher entscheidend, insbesondere bei schwerlöslichen, leicht kristallisierenden Wirkstoffen eine schnelle und genügend lang andauernde Solubilisierung im wäßrigen Milieu des Verdauungstrakts zu erreichen, ohne daß dabei eine Rekristallisation eintritt.
- 25 Hierzu bietet sich der Zusatz oberflächenaktiver Substanzen an. Die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen zu Formulierungen schwerlöslicher Wirkstoffe ist an sich allgemein bekannt.

- Aus der US-A 5,834,472 ist beispielsweise bekannt, daß durch
- 35 Mitverwendung einer nichtionischen oberflächenaktiven Substanz die Bioverfügbarkeit eines Antifungicids verbessert werden kann.

- Da die meisten der oberflächenaktiven Substanzen bei Raumtemperatur aber flüssig oder halbfest sind, werden daher bisher
- 40 meist flüssig-ölige oder halbfeste Zubereitungen hergestellt, die dann in Hart- oder Weichgelatine-Kapseln abgefüllt werden. Jedoch treten bei Weichgelatine-Kapseln häufig Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoffen und der Gelatinehülle der Kapsel auf, die zum vorzeitigen Auslaufen der Kapsel führen.

3

Auch der Einsatz der oberflächenaktiven Substanzen in Tabletten-Formulierungen ist nicht ohne weiteres möglich, da die flüssigen oder halbfesten oberflächenaktiven Substanzen die Verpreßbarkeit beim konventionellen Tablettierprozeß verhindern, insbesondere
5 dann, wenn zur Solubilisierung des Wirkstoffs größere Mengen an oberflächenaktiven Substanzen im Bereich von mehr als 10 Gew.-% benötigt werden.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde,
10 mechanisch stabile feste Zubereitungsformen für die perorale Anwendung zu finden, die insbesondere bei schwerlöslichen Wirkstoffen zu einer schnellen und trotzdem langanhaltenden Solubilisierung nach deren Liberation aus der Arzneiform dienen können.

15 Demgemäß wurden die eingangs definierten pharmazeutischen Zubereitungsformen und ein Verfahren zu deren Herstellung gefunden.

Als Wirkstoffe können prinzipiell alle pharmazeutischen
20 Substanzen für den Human- wie den Veterinärbereich sowie Wirkstoffe, die in der Nahrungsmittelergänzung Anwendung finden, eingesetzt werden.

Als geeignete Wirkstoffe kommen vor allem Immunsuppressiva,
25 Protease-Inhibitoren, Reverse-Transskriptase-Inhibitoren, Cytostatica oder Antimykotika in Betracht, weiterhin auch ZNS-aktive Wirkstoffe oder Dihydropyrimidinderivate.

Insbesondere lassen sich erfindungsgemäß schwerlösliche
30 oder schwer bioverfügbare Wirkstoffe formulieren. Schwer löslich bedeutet, daß die Löslichkeit im wäßrigen Milieu unter 1 mg/ml liegt. Solche Wirkstoffe werden gemäß USP XXII, Seite 8, auch als kaum löslich oder praktisch unlöslich bezeichnet. Schwerlösliche Wirkstoffe sind beispielsweise Esupron, Nifedipin,
35 Ciclosporin oder Taxol.

Als oberflächenaktive Substanzen kommen vorzugsweise niedermolekulare Substanzen in Betracht, die einen HLB-Wert (HLB - Hydrophilic Lipophilic Balance) aufweisen, und bei 20°C flüssig sind
40 oder einen Tropfpunkt im Bereich von über 20°C bis 50°C aufweisen, bevorzugt von bis zu 40°C. Bevorzugt werden Substanzen mit einem HLB-Wert von 7 bis 18, besonders bevorzugt 10 bis 15.

Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise
45 gesättigte und ungesättigte polyglykolisierte Glyceride, halbsynthetische Glyceride, Fettsäurester oder Ether von Fettsäure-

alkoholen, sofern sie die oben angegebenen Eigenschaften aufweisen.

- Insbesondere eignen sich die entsprechenden Sorbitanfettsäure-
5 ester oder ethoxilierte Sorbitanfettsäureester
wie beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat,
10 Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,
Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat,
Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat,
Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat oder
Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.
15 Weiterhin eignen sich Macrogol-6-Cetylstearylether oder
Macrogol-25-Cetylstearylether.

- Besonders bevorzugt sind Polyoxyethylenglycerolricinolat-35,
Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40, PEG-660-12-Hydroxy-
20 stearinsäure (Polyglykolester der 12-Hydroxystearin-säure
(70 mol-%) mit 30 mol-% Ethylenglykol).

- Die oberflächenaktiven Substanzen sind in den Zubereitungen in
Mengen von mehr als 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht
25 der Zubereitung, und bis zu 40 Gew.-% enthalten, bevorzugt 15
bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 25 Gew.-%.

- Weiterhin enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen noch
mindestens einen thermoplastisch verarbeitbaren Matrix-Hilfs-
30 stoff. Als matrixbildende Hilfsstoffe eignen sich vor allem
wasserlösliche pharmazeutisch akzeptable Polymere oder Zucker-
alkohole oder Gemische davon, sofern sie sich unzersetzt
schmelzen lassen.

- 35 Pharmazeutisch akzeptable Polymere sind insbesondere Homo- und
Copolymere des N-Vinylpyrrolidons wie Polyvinylpyrrolidon mit
K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, insbesondere K 17 bis
K 30, oder Copolymere mit Vinylcarbonsäureestern wie Vinylacetat
oder Vinylpropionat, beispielsweise Copovidone (VP/VAC-60/40).

- 40 Weiterhin eignen sich Polyvinylalkohol oder Polyvinylacetat,
welches auch verseift oder teilverseift sein kann, oder Acrylat-
Polymere vom Eudragit-Typ.

- 45 Weiterhin eignen sich Cellulosederivate wie Hydroxyalkyl-
cellulosen, beispielsweise Hydroxypropylcellulose, oder im Falle
gewünschter langsamerer Freisetzung Hydroxyalkyl-alkylcellulosen,

die in Wasser quellen, beispielsweise Hydroxypropyl-methyl-cellulose (HPMC), bevorzugt solche mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 22 % und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 8 %, besonders bevorzugt HPMC-Typen mit Viskositäten von 4000 mPas, 15000 mPas oder 100000 mPas, gemessen bei 20°C in 2 gew.-%iger wäßriger Lösung. Geeignet sind auch HPMC-typen mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 28 bis 29 % und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 5 bis 8,5 %.

10

Ebenso eignen sich schmelzbare Zuckeralkohole wie beispielsweise Sorbit, Maltit, Isomalt, Mannit, Xylit, Erythrit oder Mischungen daraus. Bevorzugt sind Maltit, Mannit, Xylit oder Isomalt.

15 Geeignete matrixbildende Polymere sind auch Polyethylenglykole mit Molekulargewichten im Bereich von 1000 bis 20000000 Dalton, bevorzugt 4000 bis 10000 Dalton.

Weiterhin können die Zubereitungen noch übliche pharmazeutische
20 Hilfsstoffe wie Aromen, Antioxidantien, Kieselsäuren, Trennmittel oder Farbstoffe in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt über ein Schmelzeverfahren. Bevorzugt wird das Verfahren ohne Zugabe
25 von Lösungsmitteln durchgeführt.

Das Schmelzeverfahren wird in einem Kneter oder einem Schneckenextruder durchgeführt. Geeignete Kneter sind beispielsweise Kneter der Firmen Haake oder Farrell.

30

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Schmelze in einem Schneckenextruder, besonders bevorzugt einem Doppelschneckenextruder mit und ohne Knetscheiben oder ähnlichen Mischelementen. Besonders bevorzugt sind gleichsinnig drehende Doppelschnecken-

35 extruder.

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung erfolgt die Verarbeitung im allgemeinen bei Temperaturen von 40°C bis 260°C, bevorzugt 50 bis 200°C.

40

Die Einsatzstoffe können dem Extruder oder Kneter einzeln oder als Vormischung zugeführt werden. Die Zugabe erfolgt bevorzugt in Form von pulverförmigen oder granulierten Vormischungen. So kann die flüssige oder ölige oberflächenaktive Substanz zuvor mit
45 einem anderen Einsatzstoff zu einem rieselfähigen Granulat vermengt werden. Eine Zugabe der oberflächenaktiven Substanz in flüssiger Form, beispielsweise über Flüssigkeitspumpen, die bei

halbfesten Substanzen vorzugsweise beheizt werden, ist ebenfalls möglich.

Man kann auch zunächst den Wirkstoff in der oberflächenaktiven
5 Substanz lösen und diese Mischung dann mit dem Polymer granu-
lieren. Dabei muß der Wirkstoff selbst nicht schmelzen.

Bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen kann es sich auch
empfehlen, zunächst die anderen Einsatzstoffe aufzuschmelzen
10 und dann erst den Wirkstoff zuzugeben.

Die Einsatzstoffe werden demgemäß gemeinsam zu einer Schmelze
verarbeitet, welche durch Eintragen mechanischer Energie, ins-
besondere in Form von Scherkräften, zu einer homogenen Masse
15 verarbeitet wird.

Die homogene Schmelze wird anschließend durch eine Düse oder eine
Lochplatte extrudiert und der Formgebung unterworfen. Dies kann
durch Abschlag des strangförmig austretenden Extrudats mit den
20 üblichen Abschlagstechniken erfolgen, beispielsweise mit Hilfe
rotierender Messer oder durch Druckluftabschlag, wobei Pellets
oder Granulate entstehen. Weiterhin kann die Formgebung wie in
der EP-A 240 906 beschrieben erfolgen, indem das strangförmig
austretende Extrudat zwischen zwei gegenläufig rotierende
25 Kalandrierwalzen geführt und direkt zu Tabletten ausgeformt wird.
Ebenso kann die Schmelze über den offenen Extruderkopf ausge-
fahren werden und nach Erstarren gegebenenfalls noch gemahlen
werden oder durch geeignete Granuliergeräte wie Walzenstühle
oder Kompaktiereinheiten weiterverarbeitet werden.

30 Granulate oder Pellets können dann in konventionellen Tabletten-
pressen zu Tabletten verarbeitet werden. Es ist auch möglich,
die durch Kalandrierung zunächst bereits in Form von mechanisch
stabile Tabletten erhaltenen Zubereitungen einem Mahlvorgang zu
35 unterwerfen und dann auf konventionelle Weise zu Tabletten zu
verpressen. Gewünschtenfalls können die Tabletten dann mit einem
üblichen Überzug versehen werden.

Überraschenderweise lassen sich erfindungsgemäß Tabletten
40 erhalten, die trotz eines hohen Anteils an flüssigen oder
halbfesten oberflächenaktiven Substanzen eine gute mechanische
Stabilität aufweisen und nicht zur Klebrigkeit oder zum Erweichen
neigen. Auf eine Abfüllung in Kapseln kann aufgrund der guten
Formstabilität der Zubereitungen erfindungsgemäß verzichtet
45 werden.

Die resultierenden Arzneiformen enthalten den Wirkstoff als amorphe Einbettung. Bevorzugt entstehen feste Dispersionen, in denen der Wirkstoff molekulardispers verteilt vorliegt. Die erfindungsgemäßen Arzneiformen ermöglichen es, auch
15 schwerlösliche Wirkstoffe ausreichend zu solubilisieren bzw. in wäßrigem Medium stabil zu dispergieren.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen bilden nach Auflösen in wäßrigem Medium, insbesondere bei pH-Werten von 1, für min-
10 destens eine Stunde ein stabiles Solubilisat oder eine stabile Dispersion, in der der Wirkstoff bevorzugt nicht-kristallin vorliegt.

Beispiel 1

15 50 g einer Pulvermischung aus 40 Gew.-% Esupron, 35 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon K 17 (PVP) und 25 Gew.-% Polyoxyethylentrihydroxystearat-40 als oberflächenaktive Substanz wurde derart hergestellt, daß zunächst eine pulvrige Vormischung aus Esupron und
20 dem PVP hergestellt wurde, in die bei 20°C die oberflächenaktive Substanz untergemischt wurde, bis ein homogenes Granulat entstanden war.

Beispiel 2

25 Das gemäß Beispiel 1 erhaltene Granulat wurde bei einer Temperatur von 100°C in einem beheizbaren Kneter (Firma Haake) zu einer homogenen Schmelze verknetet. Nach dem Abkühlen auf 20°C war die Schmelze fest und wurde in kleinere Bruchstücke zerteilt.

30

Beispiel 3

250 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Granulats wurden bei Raumtemperatur in 50 ml Wasser eingerührt. Nach wenigen Minuten
35 bildete sich eine trübe Suspension, aus der sich kristallines Esupron als Bodensatz absetzte.

Beispiel 4

40 Analog Beispiel 3 wurde das gemäß Beispiel 2 erhaltene Schmelzgranulat in Wasser eingerührt. Bereits nach wenigen Minuten bildete sich eine opaleszierende Lösung, aus der auch nach einer Stunde noch kein Esupron abgeschieden wurde.

45

Patentansprüche

1. Mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen zur
5 peroralen Verabreichung, enthaltend neben einem oder mehreren
Wirkstoffen und mindestens einem thermoplastisch verarbeit-
baren matrixbildenden Hilfsstoff mehr als 10 und bis zu
40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-
Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist oder einen
10 Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist.
2. Zubereitungsform nach Anspruch 1, enthaltend als matrix-
bildenden Hilfsstoff wasserlösliche Polymere oder Zucker-
alkohole oder Gemische daraus.
15
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend 15 bis
25 Gew.-% an oberflächenaktiver Substanz.
4. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, ent-
20 haltend oberflächenaktive Substanzen mit einem HLB-Wert
von 10 bis 15.
5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend
oberflächenaktive Substanzen mit einem Tropfpunkt im Bereich
25 von 20 bis 40°C.
6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend
als oberflächenaktive Substanzen Macrogol-glycerol-hydroxy-
stearat, Polyoxyethylenricinoleat-35 oder PEG-660-12-Hydroxy-
30 stearinsäure.
7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich
durch Vermischen der Einsatzstoffe in der Schmelze und
anschließender Formgebung.
35
8. Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler pharmazeu-
tischer Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7
nach einem Schmelzeverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß man
einen oder mehrere Wirkstoffe, mindestens einen thermo-
40 plastisch verarbeitbaren matrixbildenden Hilfsstoff sowie
mehr als 10 und bis zu 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven
Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C
flüssig ist oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C
aufweist, in der Schmelze zu einer homogenen Mischung ver-
45 arbeitet und diese zu Darreichungsformen ausformt.